

タンパク質酸化的フォールディングを促進する低分子化合物の分子骨格効果

(東農工大院工¹・東北大学際研²・東北大多元研³) ○岡田 隼輔¹・松崎 元紀²・稲葉 謙次³・奥村 正樹²・村岡 貴博¹

Structural Effects of Reducing Agents on Acceleration of Oxidative Protein Folding (¹*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*, ²*FRIS, Tohoku University*, ³*IMRAM, Tohoku University*) ○Shunsuke Okada,¹ Motonori Matsusaki,² Kenji Inaba,³ Masaki Okumura,² Takahiro Muraoka,¹

Proteins are functional molecules for materials science and pharmaceutical applications. They form the native conformations by folding of the polypeptide chains, which allows to perform their inherent functions. In the case of protein synthesis using *E. coli*, non-native folding and following precipitation is one of the critical technical problems that lower the yield of the target protein in the active form, thus promotion of protein folding is an important technique for biological study and applications. To design synthetic folding promoters, we focus on the formation of disulfide bonds that closely relate to the oxidative protein folding. In the folding process, formation of non-native-type disulfide bonds leads to misfolding. We develop reducing agents that accelerate disulfide-exchange reactions for the promotion of folding to the native structures. In our previous work, we reported thiol compounds bearing urea type groups enhance the oxidative protein folding efficiency. In this study, we developed novel-molecules that are composed of a thiol group with multiple functional groups and found that their molecular structures largely influence the efficiencies of oxidative protein folding. **Keywords** : Oxidative Protein Folding; Disulfide Bond; Thiol; Disulfide Exchange Reaction; Redox Reaction

タンパク質は、機能性材料や薬剤などとして近年注目を集める重要な物質群である。その生物学的機能や薬効の発現には、天然構造へのフォールディングが必要不可欠である。多くの場合、大腸菌などを用いてある目的タンパク質の発現が行われるが、可溶性画分に天然構造として得られる収率は必ずしも高くない。従って、目的タンパク質を効率的に天然構造へのフォールディングを促進させることは、タンパク質の応用上、重要な技術である。我々は酸化的フォールディングに密接に関与するジスルフィド結合形成に着目し、フォールディング中間体における非天然型ジスルフィド結合の組み替え反応を促進する低分子還元剤の開発を行なっている。我々はこれまで、機能性官能基であるウレア骨格を有するチオール化合物が、複数種の還元変性タンパク質に対し、酸化的フォールディングを著しく促進することを見出している¹⁾。本研究では、これまでの結果を基に、機能性官能基をチオール基近傍に複数配置した低分子化合物を開発した。機能性官能基とチオール基の空間配置の違いがフォールディング促進効果に大きく影響を及ぼすことを見出した。

1) S. Okada, M. Matsusaki, K. Arai, Y. Hidaka, K. Inaba, M. Okumura, T. Muraoka, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 759–762.